

TESTOSTERONEMIA A BASSI DOSAGGI: SOLO SPETTROMETRIA DI MASSA?

Autori: Marco Caputo¹, Piernicola Garofalo², Cristina Marchetti³, Antonio Fortunato³, Roberto Castello⁴

INTRODUZIONE

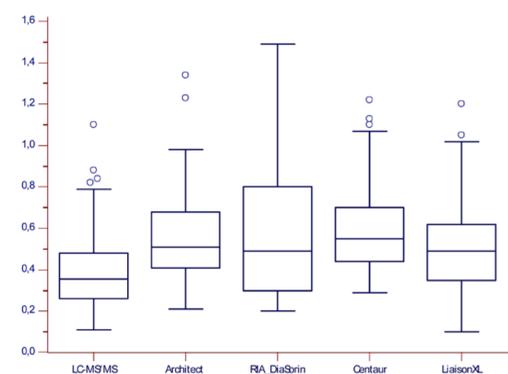
La forte revisione critica del ruolo del Laboratorio nella gestione clinica dell'iperandrogenismo è legata essenzialmente alle modalità di utilizzo come sussidio diagnostico dell'androgeno principale, il testosterone. Il diffondersi e il rapido propagarsi di metodi di dosaggio basati sull'immunodosaggio diretto, le cui caratteristiche principali sono la maneggevolezza, la praticità e la possibilità di automazione, ha indotto clinici e laboratoristi a pensare che l'affidabilità diagnostica di questi metodi, sufficientemente provata nel maschio adulto, fosse automaticamente garantita anche per altre fasce di popolazione come i bambini e le donne, in cui fisiologicamente le concentrazioni ormonali sono molto più basse. Tale equivalenza non esiste. Già

nel 2007 l'Endocrine Society ha pubblicato un *Position statement* sull'utilità, i limiti e i problemi della misura del testosterone, per concludere che "l'attuale modo di dosare il testosterone totale con la maggior parte dei metodi di uso corrente è decisamente insoddisfacente", e raccomandando di ricorrere a metodi basati su estrazione, cromatografia e rilevazione con la spettrometria di massa. Da allora poco è cambiato, ma la recente costituzione negli USA di un *Consensus Panel* tra Associazioni professionali, agenzie governative e aziende del Diagnostico con l'obiettivo di procedere ad una standardizzazione dei metodi per il dosaggio del testosterone, lascia intravedere una possibile soluzione al problema.

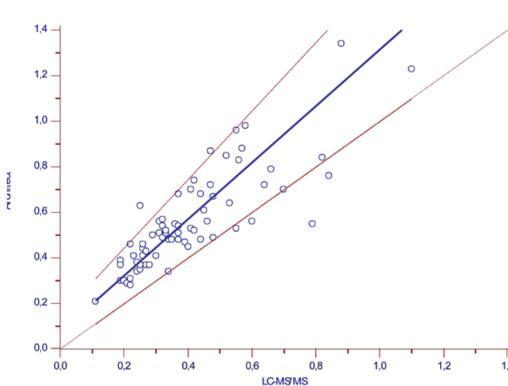
MATERIALI E METODI

È stata dosata la testosteroneemia su 70 campioni "left-over" di siero di soggetti in età pediatrica, maschi e femmine. Il confronto è stato effettuato tra il metodo di riferimento (estrazione in cromatografia liquida e doppia spettrometria di massa, LC-MS/MS), eseguito presso i laboratori della Perkin Elmer (Turku, Finland), un metodo radioimmunologico (TESTO CTK, DiaSorin, Saluggia, Italy) e tre metodi immunometrici completamente automatizzati: ADVIA Centaur TESTOSTERONE (Siemens, Milano, Italy), ARCHITECT TESTOSTERONE (Abbott, Roma, Italy) e LIAISON TESTOSTERONE (DiaSorin, Saluggia, Italy). Le misure sono state eseguite nella stessa giornata, tranne quelle con il metodo di riferimento.

RISULTATI



	N	Mean	95% CI	Variance	SD	RSD	SEM	Median	95% CI	Minimum	Maximum	2.5 - 97.5 P	Normal Distr.
LC-MS/MS	70	0,401	0,356 - 0,446	0,03565	0,1888	0,471	0,02257	0,355	0,313 - 0,410	0,11	1,1	0,190 - 0,870	<0,0001
Architect	70	0,558	0,507 - 0,609	0,04551	0,2133	0,3823	0,0255	0,51	0,480 - 0,550	0,21	1,34	0,283 - 1,167	<0,0001
RIA_DiaSorin	70	0,583	0,499 - 0,666	0,122	0,3492	0,5995	0,04174	0,49	0,410 - 0,567	0,2	1,49	0,200 - 1,348	0,0141
Centaur	70	0,584	0,536 - 0,633	0,04204	0,205	0,3508	0,02451	0,55	0,490 - 0,580	0,29	1,22	0,320 - 1,122	0,0004
LiaisonXL	70	0,519	0,463 - 0,575	0,05464	0,2338	0,4503	0,02794	0,49	0,407 - 0,520	0,1	1,2	0,195 - 1,042	0,0048



Variable X	Variable Y
LC-MS-MS	Architect
LC-MS-MS	Architect

Sample size: 70

Variable X	Variable Y
Lowest value	0,1100
Highest value	1,1000
Arithmetic mean	0,4009
Median	0,3550
Standard deviation	0,1888
Standard error of the mean	0,02257

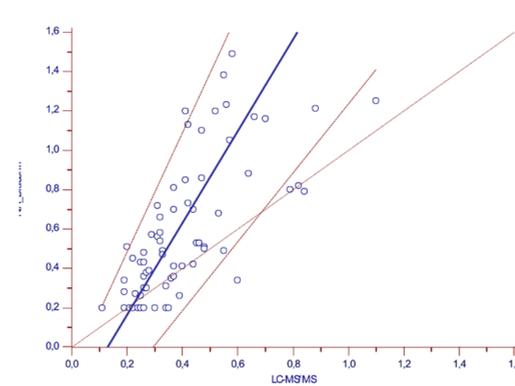
Regression Equation: $y = 0,744810 + 1,239048 x$

Systematic differences: Intercept A: 0,07448; 95% CI: -0,002500 to 0,1450

Proportional differences: Slope B: 1,2390; 95% CI: 1,0000 to 1,5000

Random differences: Residual Standard Deviation (RSD): 0,08398; $\pm 1,96$ RSD Interval: -0,1646 to 0,1646

Linear model validity: Linear model validity: No significant deviation from linearity (P=0,30)



Variable X	Variable Y
LC-MS-MS	RIA_DiaSorin
LC-MS-MS	RIA_DiaSorin

Sample size: 70

Variable X	Variable Y
Lowest value	0,1100
Highest value	1,1000
Arithmetic mean	0,4009
Median	0,3550
Standard deviation	0,1888
Standard error of the mean	0,02257

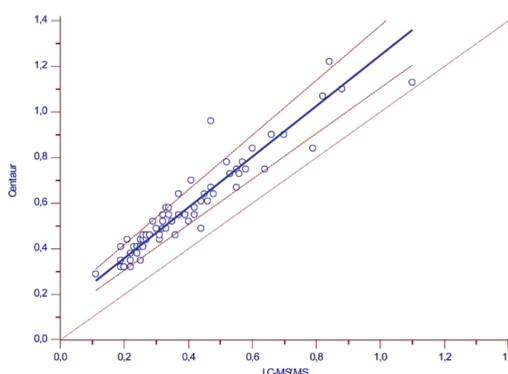
Regression Equation: $y = -0,303333 + 2,333333 x$

Systematic differences: Intercept A: -0,30333; 95% CI: -0,5138 to -0,1200

Proportional differences: Slope B: 2,3333; 95% CI: 1,7500 to 3,0294

Random differences: Residual Standard Deviation (RSD): 0,1264; $\pm 1,96$ RSD Interval: -0,2478 to 0,2478

Linear model validity: Linear model validity: No significant deviation from linearity (P=0,30)



Variable X	Variable Y
LC-MS-MS	Centaur
LC-MS-MS	Centaur

Sample size: 70

Variable X	Variable Y
Lowest value	0,1100
Highest value	1,1000
Arithmetic mean	0,4009
Median	0,3550
Standard deviation	0,1888
Standard error of the mean	0,02257

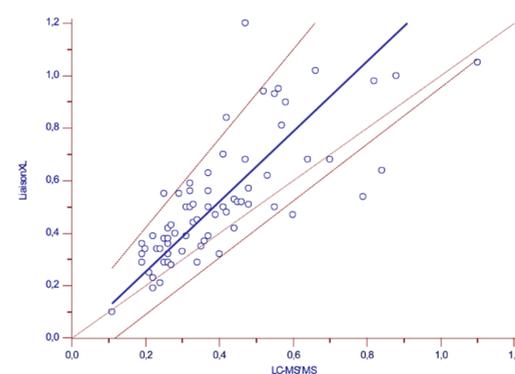
Regression Equation: $y = 0,138889 + 1,111111 x$

Systematic differences: Intercept A: 0,13889; 95% CI: 0,1060 to 0,1800

Proportional differences: Slope B: 1,1111; 95% CI: 1,0000 to 1,2000

Random differences: Residual Standard Deviation (RSD): 0,04709; $\pm 1,96$ RSD Interval: -0,09229 to 0,09229

Linear model validity: Linear model validity: No significant deviation from linearity (P=0,66)



Variable X	Variable Y
LC-MS-MS	LiaisonXL
LC-MS-MS	LiaisonXL

Sample size: 70

Variable X	Variable Y
Lowest value	0,1100
Highest value	1,1000
Arithmetic mean	0,4009
Median	0,3550
Standard deviation	0,1888
Standard error of the mean	0,02257

Regression Equation: $y = -0,013333 + 1,333333 x$

Systematic differences: Intercept A: -0,01333; 95% CI: -0,1250 to 0,08000

Proportional differences: Slope B: 1,3333; 95% CI: 1,0800 to 1,7000

Random differences: Residual Standard Deviation (RSD): 0,1033; $\pm 1,96$ RSD Interval: -0,2024 to 0,2024

Linear model validity: Linear model validity: No significant deviation from linearity (P=0,66)

COMMENTO E CONCLUSIONI

I risultati espressi in forma grafica evidenziano come i tre metodi automatizzati, pur in presenza di una sovrastima rispetto al metodo di riferimento, non si discostano in maniera statisticamente significativa dai risultati ottenuti con il metodo di riferimento, mentre il metodo RIA sembra essere quello con peggiori prestazioni sia in termini di accuratezza che di precisione.

Metodo	Range misura (nmol/L)	Coeff. corr.
LC-MS/MS	0.38 – 3.18	/
ICMA	0.35 – 4.65	da 0.829 a 0.943
RIA	0.69 – 5.17	0.705

Il metodo di riferimento, per quanto robusto e affidabile, è troppo dispendioso in termini di attrezzatura e know-how per essere alla portata dei laboratori generali e quindi per consentire di disporre di questa informazione clinica in modo diffuso. I metodi immunometrici, da questo punto di vista, offrono grandi vantaggi e pertanto gli sforzi di renderne accettabili le prestazioni sono giustificati. Nel 2010, l'Endocrine Society ha convocato una *Consensus Conference* a cui sono stati invitati tutti i possibili stakeholder (Agenzie governative, società scientifiche e gruppi professionali, aziende del Diagnostico) con l'obiettivo di creare le condizioni favorevoli ad implementare la standardizzazione dei dosaggi di testosterone. Standardizzare le misure in Medicina di Laboratorio significa diagnosi migliori e trattamenti più efficaci. I dati di questo studio, per quanto del tutto preliminari, indicano che la soluzione di un problema pluriennale può giungere proprio da questi sforzi.

Ive, società scientifiche e gruppi professionali, aziende del Diagnostico) con l'obiettivo di creare le condizioni favorevoli ad implementare la standardizzazione dei dosaggi di testosterone. Standardizzare le misure in Medicina di Laboratorio significa diagnosi migliori e trattamenti più efficaci. I dati di questo studio, per quanto del tutto preliminari, indicano che la soluzione di un problema pluriennale può giungere proprio da questi sforzi.

¹ Laboratorio Chimica Clinica e Microbiologia, Ospedale Orlandi, Bussolengo (VR)

² UOC Endocrinologia AOOR "Villa Sofia-Cervello", Palermo

³ Laboratorio chimica clinica ematologia Ospedale S. Bortolo, Vicenza

⁴ UOC Medicina generale indirizzo endocrinologico, AOUI, Verona